

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen
Vorstand: Prof. Dr. Fritz Heim

**Der Einfluß von Morphin,
N-Allyl-3-oxymorphinan und Reserpin
einzeln und in Kombination
auf Funktion und Stoffwechsel
des Zentralnervensystems der weißen Maus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Ingeborg Steinwand

Erlangen, Ebrardstraße 13

1957

1958 №102

Dekan: Prof. Dr. N. Henning

Referent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 12. 1957



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 8, 651—655 (1958)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

*Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen;
Direktor: Professor Dr. F. Heim*

**Der Einfluß von Morphin,
N-Allyl-3-Oxymorphan und Reserpin einzeln
und in Kombination auf Funktion und
Stoffwechsel des Zentralnervensystems
der weißen Maus**

Von

Dr. F. Leuschner, Dr. F. Heim und
Dr. Inge Steinwand





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548210_0082

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Erlangen; Direktor: Professor Dr. F. Heim*

Der Einfluß von Morphin, N-Allyl-3-Oxy-morphinan und Reserpin einzeln und in Kombination auf Funktion und Stoffwechsel des Zentralnervensystems der weißen Maus

Von Dr. F. Leuschner, Dr. F. Heim und
Dr. Inge Steinwand

An weißen Mäusen durchgeführte Untersuchungen über die Abhängigkeit des Adenotriphosphorsäure (ATP)- und Coenzym-A-Gehaltes des Gehirns vom jeweiligen Funktionszustand des Zentralnervensystems (ZNS) haben ergeben, daß die durch 1-Phenyl-2-methylaminopropan-HCl (Pervitin®) hervorgerufene Erregung, die sich bei der weißen Maus in einer starken Zunahme der Motilität, des Sauerstoffverbrauches und der Atemfrequenz äußert, mit einer Steigerung der Konzentration von ATP und Coenzym-A im Gehirn einhergeht (Heim, Leuschner u. Estler). Diese Änderungen beider Stoffwechselgrößen wurden als eine überschießende Anpassung an den gesteigerten Energiebedarf gedeutet. Eine gewisse Bestätigung findet sich in den Untersuchungen von Palladine, der unter der Wirkung von Pervitin mit radioaktivem P einen erhöhten ATP-Umsatz im Kaninchengehirn fand. Senkungen des Gehaltes an energiereichen Phosphaten im Gehirn, die nach unphysiologisch starker Reizung des ZNS von Stone; Stone, Webster u. Gurdjian; Klein u. Olsen; Richter u. Dawson sowie Doering u. Gerlach beobachtet wurden, dürften mit dem Überwiegen des ATP-Bedarfes über die Neubildung zu erklären sein.

Das sedativ-hypnotisch wirkende Reserpin führte an weißen Mäusen unter Hemmung der Spontanmotilität, Senkung des Sauerstoffverbrauchs und der Rektaltemperatur ebenso wie Pervitin zur Zunahme des ATP-Gehaltes im Gehirn. Dagegen wurde dessen Coenzym-A-Aktivität gesenkt (Heim, Leuschner, Estler u. Friedrich). Diese divergierenden Änderungen des ATP und Coenzym A im Gehirn unter der Wirkung von Reserpin weisen auf eine Abnahme des Energiebedarfs des ZNS hin, wobei die Erhöhung der ATP-Konzentration als Zeichen des Überwiegens der ATP-aufbauenden über die ATP-verbrauchenden Reaktionen gedeutet werden darf.

Die Beziehungen zwischen ATP und Coenzym A bestehen darin, daß Coenzym A im oxydativen Abbau der Kohlenhydrate und Fette eine dominierende Stellung einnimmt und deshalb einen limitierenden Einfluß auf die Geschwindigkeit des Aufbaues energie-

reicher Phosphate ausüben kann. Andererseits wird ATP zur Synthese des Coenzym A aus seinen Vorstufen und zur Bildung energiereicher Coenzym-A-Derivate benötigt. Novelli u. Lipmann sowie Lynen u. Mitarb. fanden eine Proportionalität zwischen dem Coenzym-A-Gehalt und dem Ausmaß des Energiestoffwechsels.

Die Untersuchungen mit Pervitin und Reserpin lassen vermuten, daß sich im ATP-Gehalt des ZNS nur das Verhältnis zwischen der Geschwindigkeit des Auf- und Abbaues widerspiegelt, wobei sowohl die Steigerung als auch Senkung des Energiebedarfs zum Überwiegen des Aufbaues über den Abbau führen können. Die Coenzym-A-Konzentration des Gehirns dagegen ändert sich proportional zur Funktion und damit auch zum Energiebedarf.

In der vorliegenden Arbeit werden weitere Untersuchungen über die Abhängigkeit des ATP- und Coenzym-A-Gehaltes des ZNS von dessen Erregungsgrad mitgeteilt. Zur Erzielung von Änderungen des zentralen Erregungszustandes wurden Morphin, N-Allyl-3-oxymorphinan und Reserpin einzeln und in den Kombinationen N-Allyl-oxymorphinan + Morphin und Reserpin + Morphin verwendet.

Als Gradmesser für den jeweiligen Erregungszustand des ZNS dienten die unter der Einwirkung der untersuchten Substanzen aufgetretenen Änderungen der Motilität, des Sauerstoffverbrauches und der Rektaltemperatur. Diese Funktionen können deshalb als Kriterien der Erregbarkeit des ZNS angesehen werden, weil sie entweder, wie Motilität und Körpertemperatur, direkt vom ZNS aus gesteuert werden, oder, wie die Höhe des Sauerstoffverbrauches, mittelbar von den Änderungen zentral gesteuerter Funktionen abhängen. Da sich nach Bänder der Sauerstoffverbrauch der weißen Maus proportional zur Atemfrequenz ändert, ist er auch von der Atemtätigkeit und diese wieder vom Erregungszustand des Atemzentrums abhängig. Neben der Coenzym-A-Aktivität des Gehirns wurde, wie in früheren Arbeiten, auch die in Leber und Herzmuskel bestimmt, weil Änderungen der Motilität, des Sauerstoffverbrauches und der Körpertemperatur Auswirkungen auf den Energiestoffwechsel und damit vielleicht auch auf den Coenzym-A-Gehalt beider Organe haben können.

Folgende Gründe bestimmten uns, Morphin, N-Allyl-3-oxymorphinan und Reserpin einzeln und in Kombination zu untersuchen. Morphin erzeugt an der weißen Maus einen lang anhaltenden starken psychomotorischen Erregungszustand. Er wird nach den Beobachtungen von Malorny sowie Flaskamp durch N-Allyl-oxymorphinan aufgehoben. Nach Ma-

lorny beträgt die optimal zu Morphin antagonistisch wirkende N-Allyl-oxymorphan-Menge 1/20 der verwendeten Morphin-Dosis. In unseren Versuchen wurde eine wesentlich höhere Dosis untersucht, weil uns neben der gegen Morphin antagonistischen Wirkung, die bei höherer Dosierung stärker in Erscheinung tretende, das ZNS stimulierende Eigenwirkung dieser Substanz interessierte. Während für das N-Allyl-oxymorphan ein kompensativer Antagonismus gegen Morphin vermutet wird (Wood, Schumann), ist Reserpin auf Grund seiner depressiven Wirkung auf das ZNS sehr wahrscheinlich an der weißen Maus ein funktioneller Antagonist des Morphins.

Methodik

Sie entspricht den in früheren Arbeiten (Heim u. Haas; Heim, Leuschner u. Estler; Heim, Leuschner, Estler u. Friedrich) beschriebenen Untersuchungsmethoden. Die ATP-Bestimmung am Ganzhirn der weißen Maus erfolgte nach einem von Leuschner u. Estler angegebenen Verfahren. Der Trichloressigsäureextrakt aus eingefrorenem Mäusehirn wurde in Anlehnung an das Verfahren von Eggleston u. Hems papierchromatographisch aufgetrennt. Für die Erfassung der ATP eignet sich die Bestimmung des Phosphorgehaltes nicht. Sie gelingt dagegen mit einem Fermentsystem von Feldberg u. Mann, das zur enzymatischen Acetylcholin-Synthese angegeben wurde. Die Verwendung von Mäusen zur ATP-Bestimmung im Gehirn hat den Vorteil, daß, wie bei keiner anderen Warmblüterspezies, bei Tötung mit flüssiger Luft das Einfrieren des ganzen Gehirns auf 0° C innerhalb 12 sec erreicht wird.

Die Bestimmung des Coenzym A in Gehirn, Leber und Herzmuskel erfolgte nach der von Lynen modifizierten Methode von Kaplan u. Lipmann, die allerdings nicht ausschließt, daß bei der Bestimmung außer intaktem Coenzym A auch seine biologischen Vorstufen miterfaßt werden. Die Methode beruht auf der Bestimmung der von der Coenzym-A-Konzentration abhängigen, mit Hilfe eines Taubenleber-Fermentsystems acetylierten Sulfonamid-Menge. Wegen der möglichen unterschiedlichen Fermentaktivitäten der Taubenleberextrakte muß für jede Präparation des Taubenleber-Fermentsystems eine neue Eichkurve erstellt werden. Hierzu wurde von uns ein Präparat mit einem Gehalt von 75% reinem Coenzym A verwendet. Die Coenzym-A-Aktivitäten der untersuchten Organe (Hirn, Leber, Herzmuskel) werden in µg Coenzym-A-SH/g Frischgewebe angegeben.

Die Messungen der Motilität und des Sauerstoffverbrauchs erfolgten gleichzeitig zwischen 9 und 14 Uhr. Die Messungen der Rektaltemperatur wurden nach einem Intervall von 7–10 Tagen an denselben Tieren vorgenommen. Zu den ATP- und Coenzym-A-Bestimmungen wurden neben den für die Motilitäts-, Sauerstoffverbrauchs- und Temperaturmessungen benutzten Tieren zusätzlich weitere Tiere des gleichen Stamms verwendet. Die zu untersuchenden Stoffe wurden sc. in folgender Dosierung verabreicht: Morphinum hydrochloricum 15 µg/g; N-Allyl-3-oxymorphinan tartrat 10 µg/g und Reserpin als Sedarapin® 1 µg/g.

Ergebnisse

1. Morphinum hydrochloricum und N-Allyl-3-oxymorphinan tartrat einzeln und in Kombination

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, führen 15 µg/g Morphin bei weißen Mäusen zu einer sehr starken Zunahme der Motilität, nach einer primären Senkung von der

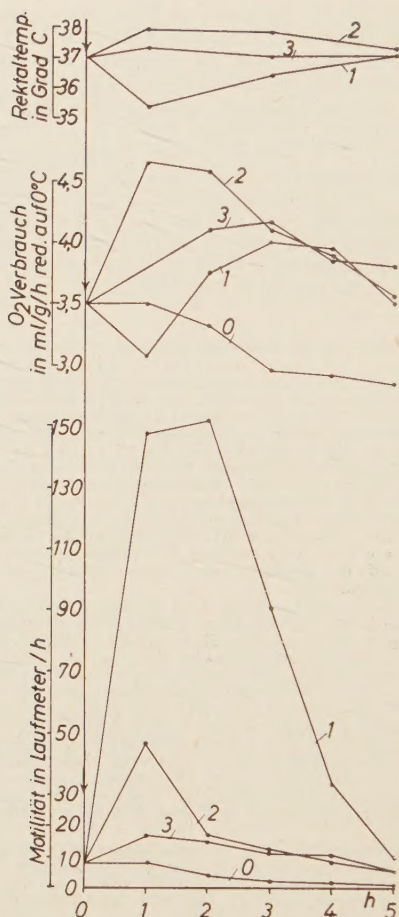


Abb. 1: Der Einfluß von Morphin und N-Allyl-3-oxymorphan, einzeln und in Kombination verabreicht, auf Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur weißer Mäuse. 0: Leerversuche (N = 40). 1: Nach 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin, hydrochloric. (N = 52). 2: Nach 10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-3-oxymorphinantartrat (N = 24). 3: Nach 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin, hydrochloric. + 10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-3-oxymorphinantartrat (N = 24). $\downarrow$: sc. Injektion von Morphin bzw. N-Allyl-3-oxymorphan bzw. Morphin + N-Allyl-3-oxymorphan.

zweiten Versuchsstunde ab auch zur Zunahme des Sauerstoffverbrauches und zur Erniedrigung der Körpertemperatur. Die zwei h nach der Morphin-Verabreichung, also im Höhepunkt der Morphin-Erregung

bestimmten ATP- und Coenzym-A-Mengen im Gehirn sind, ebenso wie die Coenzym-A-Aktivität in der Leber, gegenüber den Leerwerten signifikant erhöht (Tab. 1). Die Zunahme der Coenzym-A-Konzentration in Herzmuskel ist nicht signifikant.

10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-oxymorphinan bewirken eine, im Vergleich zu Morphin geringe Motilitätssteigerung und eine mäßige Erhöhung der Rektaltemperatur. Die sofort einsetzende Zunahme des Sauerstoffverbrauches übertrifft in den drei ersten Versuchsstunden die nach Morphin erheblich (Abb. 1). N-Allyl-oxymorphinan ist ohne signifikanten Einfluß auf die Aktivität des Coenzym A in Gehirn, Leber und Herzmuskel. Der ATP-Gehalt des Gehirns dagegen liegt 2 h nach Verabreichung von 10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-oxymorphinan signifikant über dem der Leerversuche (Tab. 1).

Tab. 1: N = Zahl der Versuchstiere. M.W. = Mittelwert. P = Wahrscheinlichkeit der Differenz zwischen dem Mittelwert der Versuchsreihe und dem der zugehörigen Leerversuche. Die Differenz der Mittelwerte ist signifikant, wenn P = 0,05 und weniger.

	ATP in $\mu\text{g/g}$ Gehirn (Frisch- gewebe)			Coenzym-A-Aktivität in μg Coenzym-A-SH/g Frischgewebe						
				Gehirn			Leber		Herz	
	N	M.W.	P	N	M.W.	P	M.W.	P	M.W.	P
Leerversuche	49	216	—	12	40	—	47,5	—	64	—
2 h n. 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin. hydrochloric.	25	491	0,001	16	49	0,001	56	0,001	67	0,3
2 h n. 10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-3-oxy- morphinan- tartrat	12	445	0,001	12	38,5	0,4	48	0,7	65	0,8
2 h n. 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin. + 10 $\mu\text{g/g}$ N-Allyl-3- oxymorphinan.	16	231	0,6	12	44	0,2	52,3	0,001	64	0,6

Nach der gleichzeitigen Verabreichung von N-Allyl-oxymorphinan und Morphin ist die Motilität geringer als unter der Wirkung von Morphin bzw. N-Allyloxy-morphinan allein. Der Sauerstoffverbrauch liegt in den ersten drei Versuchsstunden etwa in der Mitte zwischen den nach Morphin bzw. N-Allyl-oxymorphinan allein gemessenen Werten. Von der 4. h ab stimmt er mit letzteren überein. Die Rektaltemperatur hält sich auf der Höhe des Leerwertes. Auch die ATP-Konzentration und Coenzym-A-Aktivität des Gehirns sind nach gleichzeitiger Verabreichung von Morphin und dem N-Allyl-Derivat gegenüber den Leerwerten nicht mehr signifikant erhöht (Tab. 1).

2. Morphinum hydrochloricum und Reserpin, einzeln und in Kombination

Der Einfluß von 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin allein, 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin allein und von Morphin 1 bzw. 3 h nach Vorbehandlung mit Reserpin auf die gleichen, in der ersten Versuchsreihe untersuchten Funktionen und Stoffwechselprozesse ergibt sich aus Abb. und Tab. 2. Die Morphin-Versuche sind die gleichen wie die in der ersten Versuchsreihe. Reserpin, allein gegeben, senkt nach einer initialen, auf eine geringe Erregungssteigerung des ZNS hinweisenden Zunahme der Motilität und des Sauerstoffverbrauches, Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur erheblich unter die Leerwerte (Abb. 2). Reserpin, 1 h vor Morphin verabreicht, unterdrückt die zentral erregende Wirkung des Morphiums vollständig, denn Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur weichen nach Reserpin + Morphin kaum von den nach Reserpin allein gefundenen Werten ab (Abb. 2). Da der zentral erregende Einfluß des Morphiums bereits nach 2 h, die sedativ-hypnotische Wirkung des Reserpins dagegen erst zu Versuchsende, also nach 5 h den stärksten Grad erreichten, wurden die ATP- und Coenzym-A-Bestimmungen in Gehirn, Leber und Herzmuskel 2 h nach der Morphin- und 5 h nach der Reserpin-Injektion vorgenommen. In entsprechender Weise wurde in den Kombinationsversuchen verfahren, weil 5 h nach der Reserpin- und 2 h nach der Morphin-Gabe der stärkste Antagonismus zwischen zentraler Reserpin- und Morphin-Wirkung zu erwarten war. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, ist die ATP-Konzentration im Gehirn

Tab. 2: N = Zahl der Versuchstiere. M.W. = Mittelwert. P = Wahrscheinlichkeit der Differenz zwischen dem Mittelwert der Versuchsreihe und dem der zugehörigen Leerversuche. Die Differenz der Mittelwerte ist signifikant, wenn $P = 0,05$ und weniger.

	ATP in $\mu\text{g/g}$ Gehirn (Frisch- gewebe)			Coenzym-A-Aktivität in μg Coenzym-A-SH/g Frischgewebe							
				Gehirn			Leber		Herz		
	N	M.W.	P	N	M.W.	P	M.W.	P	M.W.	P	
Leerversuche	49	216	—	12	41,5	—	49,2	—	65,6	—	
2 h n. 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin. hydrochloric.	25	491	0,001	16	49	0,001	56	0,001	67	0,3	
5 h nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin	14	598	0,001	12	31	0,001	40,4	0,001	49,4	0,001	
5 h nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin u. 2 h nach 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin. hy- drochloric.	14	539	0,001	12	28,2	0,001	45,4	0,001	50,0	0,001	

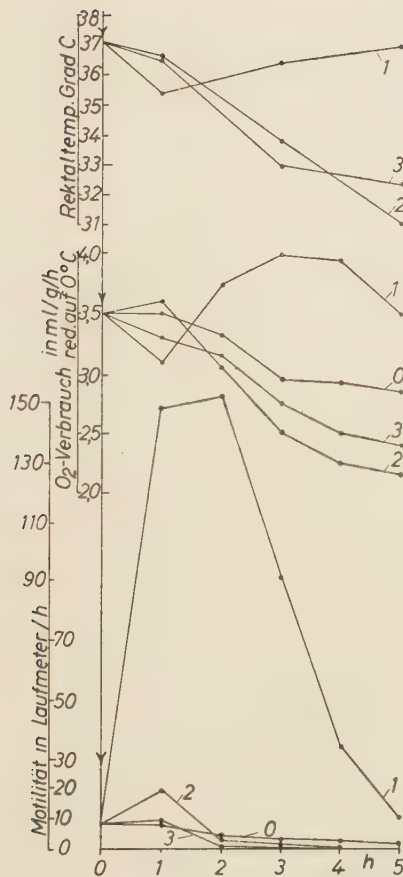


Abb. 2: Der Einfluß von Morphin und Reserpin, einzeln und gemeinsam verabreicht, auf Motilität, Sauerstoffverbrauch und Rektaltemperatur weißer Mäuse. 0: Leerversuche (N = 40). 1: Nach 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin, hydrochloric. (N = 32). 2: Nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin (N = 24). 3: Nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin + 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin, hydrochloric.; das Reserpin wurde 1 h vor dem Morphin verabreicht (N = 24). $\downarrow$: sc. Injektion von Morphin bzw. Reserpin bzw. Reserpin + Morphin.

2 h nach 15 $\mu\text{g/g}$ Morphin und ebenso 5 h nach 1 $\mu\text{g/g}$ Reserpin gegenüber dem Leerwert erhöht. In den Kombinationsversuchen liegt sie zwischen den nach Reserpin und Morphin allein gefundenen Werten. Wie bereits erwähnt wurde, ist nach Morphin allein die

Coenzym-A-Aktivität im Gehirn und in der Leber signifikant erhöht. Nach Reserpin allein finden sich dagegen in Gehirn, Herzmuskel und Leber stark erniedrigte Coenzym-A-Werte. In den Kombinationsversuchen weichen die Coenzym-A-Aktivitäten in Gehirn, Leber und Herzmuskel nur unerheblich von den nach Reserpin allein gefundenen Werten ab.

Besprechung

Morphin allein:

Die Wirkung von 15 $\mu\text{g/g}$ Morphinum hydrochloricum auf Motilität, Sauerstoffverbrauch, Rektaltemperatur, ATP- und Coenzym-A-Konzentration im Gehirn, Coenzym-A-Aktivität in Leber und Herzmuskel der weißen Maus gleicht in qualitativer Hinsicht der des typisch zentral erregend wirkenden Pervitins, wie sich aus einem Vergleich der vorliegenden Befunde mit denen einer früheren Arbeit von uns ergibt. Ein Unterschied besteht darin, daß die bei Morphin beobachtete, der Steigerung des Sauerstoffverbrauchs vorausgehende Senkung bei Pervitin fehlt. Sie beruht sehr wahrscheinlich auf der depressiven Wirkung der höheren Anfangskonzentration des Morphins auf die Atmung der weißen Maus. Blume hat nach 10–20 $\mu\text{g/g}$ Morphin eine Senkung des Atemminutenvolumens auf 40–15% des Ausgangswertes beobachtet. Da Bänder eine den Änderungen der Atemfrequenz proportionale Zu- bzw. Abnahme des Sauerstoffverbrauches bei der weißen Maus feststellte, ist auf Grund der starken atmungsdepressiven Wirkung des Morphins in höheren Konzentrationen in unseren Versuchen mit einer entsprechenden initialen Senkung des O_2 -Verbrauchs zu rechnen. Die Senkung der Körpertemperatur nach Morphin ist wahrscheinlich auf eine Hemmung der zentralen Wärmeregulation zurückzuführen, die zur Abnahme der Wärmebildung und gleichzeitig zur Steigerung der Wärmeabgabe geführt hat. Die Zunahme der ATP-Konzentration im Gehirn unter der Einwirkung des zentral erregenden Morphins deuten wir als eine überschießende Anpassung der Bildung energiereicher Phosphate an den gesteigerten Energiebedarf. Das ZNS scheint eine Zunahme der Funktion und des Energiebedarfs mit einer Erhöhung seiner potentialen Energiereserven zu beantworten. Die Zunahme der Coenzym-A-Aktivität kann als unmittelbarer Ausdruck der Steigerung des Energiestoffwechsels im Gehirn angesehen werden.

Die signifikante Zunahme des Coenzym A in der Leber deutet auf eine Steigerung Coenzym-A-abhängiger Stoffwechselprozesse in diesem Organ.

N-Allyl-3-oxymorphinan allein:

Die relativ hohe Dosis von 10 µg/g N-Allyl-3-oxymorphinan zeigt an der weißen Maus eine erregende Wirkung, die sich in unseren Versuchen weniger in einer Motilitäts- als in einer Sauerstoffverbrauchssteigerung äußert. Die geringe Erhöhung der Rektaltemperatur nach N-Allyloxymorphinan ist sehr wahrscheinlich mit einer der Zunahme des Sauerstoffverbrauchs entsprechenden Steigerung der Wärmebildung zu erklären. Monnier reiht das N-Allyl-3-oxymorphinan neben Pervitin und Cocain in die Gruppe der „spezifisch ergotropen Stoffe“ ein. Sie erzeugen Munterkeit, Unruhe, Sympathicuserregung, hirnelektrographisch Desynchronisation und über eine Steigerung der Erregbarkeit der Formatio reticularis des Mittelhirns gegenüber äußeren und elektrischen Reizen eine typische „Arousal Reaction“. Der im Vergleich zu Morphinium schwachen Wirkung des N-Allyl-oxymorphinans auf die Motilität der weißen Maus entspricht vielleicht die geringere Zunahme des Hirn-ATPs und das Fehlen einer signifikanten Erhöhung der Coenzym-A-Aktivität in Gehirn und Leber.

N-Allyl-3-oxymorphinan + Morphin:

Jeder der beiden Stoffe vermag bei gleichzeitiger Verabreichung die Wirkung des anderen herabzusetzen oder aufzuheben. So wird die durch Morphin allein hervorgerufene starke Motilitätssteigerung, die initiale Abnahme des Sauerstoffverbrauchs, Senkung der Rektaltemperatur, Zunahme der ATP- und Coenzym-A-Konzentration im Gehirn unterdrückt. Andererseits werden auch die nach N-Allyl-3-oxymorphinan allein beobachteten Steigerungen des Sauerstoffverbrauchs, der Motilität, der Rektaltemperatur und des ATP-Gehalts im Gehirn teilweise oder ganz aufgehoben. Von besonderem Interesse ist die nach gleichzeitiger Verabreichung von N-Allyl-oxymorphinan und Morphin beobachtete Abnahme der ATP- und Coenzym-A-Konzentration im Gehirn auf Werte, die sich von den Leerwerten nicht mehr signifikant unterscheiden. Sie ist vielleicht die Folge der weitgehenden Normalisierung des durch jeden der beiden Stoffe allein erhöhten zentralen Erregungszustandes und könnte folgendermaßen zustande kommen: N-Allyl-oxymorphinan blockiert nach L. A. Woods sowie Schumann kompetitiv das Gehirn gegen die erregende Morphinium-Wirkung. Da aber Morphin neben dem erregenden auch einen primär hemmenden Einfluß auf das ZNS ausübt, der bei höheren Säugetieren und beim Menschen meist vorherrscht, scheint diese sedativ-hypnotische Komponente des Morphiniums die erregende Wirkung des N-Allyl-Derivats, die in einer

Steigerung der Motilität, des Sauerstoffverbrauches, der Rektaltemperatur und des ATP-Gehaltes des Gehirns zum Ausdruck kommt, abzuschwächen bzw. aufzuheben.

Reserpin allein:

Reserpin, das auf Grund seiner sedativ-hypnotischen Wirkung an der weißen Maus schon nach $1 \mu\text{g/g}$ die Spontanmotilität, den Sauerstoffverbrauch und besonders die Körpertemperatur stark senkt, bewirkt gleichzeitig eine Erhöhung der ATP-Konzentration im Gehirn, die aber — im Gegensatz zu der nach Morphin und Pervitin — von einer signifikanten Senkung der Coenzym-A-Aktivität im Gehirn, Herzmuskel und Leber begleitet wird. Einen wesentlichen Grund für die unter der Wirkung von Reserpin beobachtete Zunahme des ATP-Gehaltes bei gleichzeitiger Abnahme der Coenzym-A-Aktivität im Gehirn sehen wir in einer der verminderten Hirntätigkeit entsprechenden Senkung des Energiebedarfs, die dann zur Bildung einer ATP-Reserve führen muß, wenn die ATP-aufbauenden Reaktionen später oder weniger stark gehemmt werden als die ATP-verbrauchenden. Die Abnahme des Coenzym A wäre als Anpassung der vom Coenzym A abhängigen Stoffwechselprozesse an den verminderten Energie-Bedarf der betroffenen Organe (Hirn, Leber, Herzmuskel) zu bewerten.

Reserpin + Morphin:

Wie aus Abb. 2 u. Tab. 2 hervorgeht, vermag sich nach Vorbehandlung mit $1 \mu\text{g/g}$ Reserpin der stimulierende Einfluß des Morphiums auf die von uns untersuchten Funktionen und Stoffwechselprozesse des ZNS gegen die sedativ-hypnotischen Reserpin-Wirkung nicht mehr durchzusetzen. Die Änderung von Motilität, Sauerstoffverbrauch, Rektaltemperatur, Coenzym-A-Aktivität in Gehirn, Herzmuskel und Leber und schließlich des ATP-Gehaltes im Gehirn nach Reserpin und Morphin entsprechen deshalb vollständig denen nach Reserpin allein.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß zwischen Erregungszustand und ATP-Gehalt des ZNS keine Proportionalität besteht, da ATP sowohl unter zentral-erregenden als auch -hemmenden Stoffen erhöht ist. Doch weisen vor allem die Ergebnisse früherer Untersuchungen mit Pervitin und Reserpin darauf hin, daß der ATP-Gehalt mit dem Grad der Erregung bzw. der Stärke der Hemmung zunimmt. Die Höhe der ATP besagt nichts über die Umsatzgeschwindigkeit, lediglich nur, daß das Gleichgewicht zwischen ATP-Aufbau und -Abbau eine Verschiebung zugunsten der Aufbaugeschwindigkeit erfahren hat. Änderungen der Coenzym-A-Aktivität dagegen können als unmit-

telbarer Ausdruck entsprechender Änderungen des Energiestoffwechsels des Gehirns angesehen werden. Da wir nun bei Morphin, N-Allyl-oxymorphan, Per-
vitin und Reserpin eine weitgehende Parallelität zwischen dem Erregungsgrad und der Coenzym-A-Aktivität des Gehirns gefunden haben, vermuten wir, daß Funktionssteigerungen des ZNS mit Stoffwechselsteigerungen und überschießender ATP-Bildung, Funktionshemmungen dagegen mit Stoffwechselsenkungen einhergehen, bei denen jedoch der ATP-Verbrauch stärker als die ATP-Bildung gehemmt sind. Damit stimmt auch die Beobachtung überein, daß, im Gegensatz zur Wirkung jedes einzelnen Stoffes, nach gleichzeitiger Verabreichung von Morphin und N-Allyl-oxymorphan, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig aufheben, ATP- und Coenzym-A-Gehalt des Gehirns nicht mehr signifikant von den Leerwerten abweichen.

Zusammenfassung:

An weißen Mäusen wird die Abhängigkeit des Adenosintriphosphorsäure-(ATP)-Gehaltes im Gehirn und der Coenzym-A-Aktivität in Gehirn, Leber und Herzmuskel vom jeweiligen zentralen Erregungszustand untersucht. Als Kriterium der zentralen Erregung dienen die Änderungen der Motilität, des Sauerstoffverbrauchs und der Rektaltemperatur.

15 µg/g Morphinum hydrochloricum erhöhen die Motilität und, nach initialer Abnahme, auch den Sauerstoffverbrauch. Auf der Höhe der zentralen Erregung, 2 h nach Verabreichung des Morphins, sind ATP- und Coenzym-A-Konzentration des Gehirns, und die Coenzym-A-Aktivität der Leber signifikant gesteigert. Die Rektaltemperatur wird geringfügig gesenkt.

10 µg/g N-Allyl-oxymorphan steigern Motilität, Sauerstoffverbrauch, Rektaltemperatur und ATP-Gehalt des Zentralnervensystems. Die Coenzym-A-Aktivität des Gehirns und der Leber wird nicht signifikant verändert.

Nach gleichzeitiger Verabreichung von N-Allyl-3-oxymorphan + Morphin vermag das N-Allyl-oxymorphan die durch Morphin, und das Morphinum die durch N-Allyl-oxymorphan hervorgerufenen Funktions- und Stoffwechseländerungen abzuschwächen oder aufzuheben.

Der stark sedativ-hypnotische Einfluß des Reserpins kommt in einer Senkung der Motilität, des Sauerstoffverbrauchs und der Rektaltemperatur, des Coenzym-A-Gehaltes in Gehirn, Herzmuskel und Leber und in einer Zunahme der ATP-Konzentration zum Ausdruck.

Reserpin hebt die seiner zentralen Wirkung entgegengesetzten, durch Morphin hervorgerufenen Funktions- und Stoffwechseländerungen vollständig auf. Die

gleichermaßen durch Reserpin allein und Morphin allein erhöhte ATP-Konzentration im Gehirn erfährt bei gemeinsamer Verabreichung von Reserpin und Morphin keine signifikante Änderung.

Summary:

The Influence of Morphine, N-Allyl-3-Hydroxymorphinan and Reserpine applied individually and in Combination, on the Function and Metabolism of the Central Nervous System in White Mice

Investigations have been performed in white mice concerning the influence of the prevailing state of central excitation on the adenosinetriphosphate (ATP) content of the brain and on the coenzyme A activity in the brain, liver and cardiac muscle. Changes of motility, oxygen consumption and rectal temperature were taken as criteria of central excitation.

15 $\mu\text{g/g}$ morphinum hydrochloricum will increase the motility and also, following an initial period of decrease, the oxygen consumption. On the peak of central stimulation, 2 hrs following application of morphine, significant increase of ATP and coenzyme A concentration in the brain and coenzyme A activity in the liver is observed. Rectal temperature is found slightly lowered. — 10 $\mu\text{g/g}$ N-allyl-hydroxymorphinan will increase the motility, oxygen consumption, rectal temperature and ATP content of the central nervous system. The coenzyme A activity in the brain and liver shows no significant change. — Following simultaneous application of N-allyl-3-hydroxymorphinan and morphine, N-allyl-hydroxymorphinan will diminish or even inhibit the metabolic and functional changes induced by morphine and vice versa. — The marked sedative-hypnotic influence of reserpine is evident from lowering of motility, oxygen consumption, rectal temperature, coenzyme A content of the brain, cardiac muscle and liver, and also from the increase of ATP concentration. Reserpine will completely inhibit the adverse functional and metabolic changes induced by morphine. The cerebral ATP concentration, which will be increased by separate application of both, reserpine and morphine, shows no significant change following combined of both drugs.

Literatur:

- B ä n d e r, A., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **206**, 619 (1949)
Blume, W., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **200**, 389 (1942)
D ö r i n g, H. J. u. G e r l a c h, E., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **232**, 271 (1957)
E g g l e s t o n, L. V. u. H e m m s, R., Biochem. J. **52**, 156 (1952)
F e l d b e r g, W. u. M a n n, T., J. Physiol. **104**, 8 (1946)
F l a s k a m p, G., Diss. Innsbruck 1956
H e i m, F. u. H a a s, B., Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **226**, 395 (1955)

- Heim, F., Leuschner, F. u. Estler, K.-J., *Experientia* **13**, 11 (1957)
- Heim, F., Leuschner, F., Estler, K.-J. u. Friedrich, W., *Arzneim.-Forsch.* **8**, 216 (1958)
- Kaplan, N. O. u. Lipmann, F., *J. biol. Chem.* **174**, 37 (1948)
- Klein, I. R. u. Olsen, N. S., *J. biol. Chem.* **167**, 747 (1947)
- Leuschner, F. u. Estler, K.-J., *Hoppe-Seylers Z.* **308**, 141 (1957)
- Lynen, F., Reichert, E. u. Rueff, L., *Liebigs Ann.* **574**, 1 (1951)
- Malorny, J., *Arzneim.-Forsch.* **5**, 255 (1955)
- Monnier, M., in Garattini u. Ghetti, *Psychotropic Drugs*, Mailand-Amsterdam-London (1957)
- Novelli, G. D. u. Lipmann, F., *J. Biol. Chem.* **182**, 215 (1957)
- Palladine, A. V., *Ukrain. Biochem. J.* **26**, 112 (1954); *Biochimia. Nervoi. Systemi. Kiev.* 1954; *Wien. Klin. Wschr.* 1954, 473
- Richter, D. u. Dawson, R. M. C., *Amer. J. Physiol.* **154**, 75 (1948)
- Stone, W., *Biochem. J.* **52**, 1908 (1958); *J. biol. Chem.* **135**, 45 (1940)
- Stone, W., Webster, J. u. Gurdjian, E., *J. Neurophysiol.* **8**, 233 (1945)
- Schaumann, O., *Handbuch der experiment. Pharmakol.* **12**, 125
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
- Woods, L. A., *Pharmacol. Reviews* **8**, 175 (1956)

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger; Verlag: Editio Cantor, Aulendorf i. Württ., Telefon 56; Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, Buchau a. F.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Quartal (3 Hefte) 12,— DM zuzügl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 4,50 DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich pro Jahr einschl. Versand auf der Basis von 13 \$.

LEBENS LAUF

Am 14. 5. 1930 wurde ich, Ingeborg Steinwand als Tochter des Professors Eduard Steinwand und seiner Ehefrau Marie, geb. Rathlef in Dorpat (Estland) geboren. Nachdem ich ein Jahr Privatunterricht erhalten hatte, trat ich im Herbst 1938 in die deutsche Grundschule in Dorpat ein. Im Herbst 1939 kamen wir im Zuge der Umsiedlung der Baltendeutschen nach Deutschland. Vom Frühjahr 1940 an besuchte ich die Oberschule in Hannover, wo ich am 25. 3. 49 das Abitur bestand. Im Wintersemester 1949 begann ich in Erlangen mit dem Studium der Medizin. Am 24. 4. 52 bestand ich das Physikum und am 18. 10. 56 das medizinische Staatsexamen. Anschließend war ich ein Jahr als wissenschaftliche Hilfskraft im Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen tätig.

Erlangen, den 18. Dezember 1957

